



Роль полиморфизма T-511C гена IL-1 β у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом и его ассоциация с риском развития хронической сердечной недостаточности

Т. Н. Шамонина, О. А. Радаева*, Л. В. Новикова
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)
**vtlbwbyf_79@mail.ru*

Введение. В статье проанализирована роль полиморфизма T-511C генов цитокина IL-1 β для идентификации генетических детерминант повышенного риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. Было обследовано 246 чел., имеющие признаки ХСН, которые выявлялись на основании данных анамнеза и клинических симптомов. Пациенты были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (180 чел.) и с АГ без признаков МС (66 чел.), возраст пациентов составил $57,2 \pm 2,68$ лет. Группа контроля – 60 относительно здоровых лиц. Генетическим материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные из лимфоцитов периферической венозной крови. Изучение полиморфных локусов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической детекцией.

Результаты исследования. Было установлено, что аллель С и генотип С/С полиморфного локуса T-511C гена IL-1 β ассоциируется с повышением риска формирования, тяжестью клинических проявления и прогрессирующим характером течения АГ и МС с последующей ХСН.

Обсуждение и заключения. Полученные данные могут сыграть важную роль в раннем выявлении прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, в частности формировании комплекса АГ-МС-ХСН, что имеет большое значение для эффективной профилактики риска возникновения осложнений данного заболевания.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, цитокины

Для цитирования: Шамонина Т. Н., Радаева О. А., Новикова Л. В. Роль полиморфизма T-511C гена IL-1 β у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом и его ассоциация с риском развития хронической сердечной недостаточности // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 345–354. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.345-354

The role of T-511C polymorphism in the IL-1 β gene in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome and its association with the risk of developing chronic heart failure

T. N. Shamonina, O. A. Radaeva*, L. V. Novikova

National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

**vtlbwbyf_79@mail.ru*

Introduction. This article analyzes the role of polymorphism T-511C genes of IL-1 β cytokine for identification of genetic determinants of an increased risk for developing the chronic heart failure (CHF) in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Materials and Methods. 246 people with CHF signs were examined. All the patients were diagnosed on anamnestic data and clinical signs. The patients were divided into two groups: cases with AH with MS (180 people) and cases with AH without MS (66 people). The age of patients was $57,2 \pm 2,68$. The control group consists of 60 relatively healthy people. As the genetic study material, the DNA samples were taken from lymphocytes of peripheral venous blood. The study of polymorphic loci was conducted using polymerase chain reaction (PCR) with the subsequent electrophoretic detection.

Results. It was found that S-allele and genotype C/C of polymorphic loci of T-511C gene IL-1 β are associated with the increasing risk of development, severity of clinical aspects and unfavorable character of CHF course in patients with AH and MS.

Discussion and Conclusions. The obtained data can play a significant role in early detection of cardiovascular events, in particular AH-MS-CHF that has great importance for effective preventive measures of the risk of serious sequels and objective assessment of the prospects for treatment.

Keywords: gene polymorphism, hypertension, congestive heart failure, metabolic syndrome, cytokines

For citation: Shamonina T. N., Radaeva O. A., Novikova L. V. The role of T-511C polymorphism in the IL-1 β gene in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome and its association with the risk of developing chronic heart failure. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):345–354. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.345-354

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют острую проблему современной медицины, поскольку патология сердца и сосудов занимает первое место среди причин смертности. Ежегодно регистрируются миллионы новых заболевших, а половину всех смертей связывают с той или иной формой поражения органов кровообращения [1]. Изучение причин ССЗ позволило выделить группу факторов риска, большинство из которых входит в понятие *метаболический синдром* (МС). Одновременное наличие АГ, ожирения, нарушения метаболизма глюкозы ухудшает картину каждого заболевания [2]. Стоит отметить, что самая частая причина госпитализации

и сердечно-сосудистой смертности среди лиц старше 65 лет – это хроническая сердечная недостаточность. В свою очередь, АГ является самым распространенным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ. Исследования последних лет показывают, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ связано не только с традиционными факторами риска, но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза заболевания [3].

Целью работы является анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов T-511C гена IL-1 β у пациентов с АГ на фоне МС и изучение связи с особенностями развития ХСН.



Обзор литературы

В настоящее время имеются значительные достижения в лечении ССЗ, но несмотря на это, распространенность ХСН не только не снижается, но, наоборот, возрастает [1; 4]. Длительное и неконтролируемое повышение артериального давления способствует возникновению ХСН, преимущественно за счет перегрузки левых отделов сердца, гипертрофии миокарда и дисфункции левого желудочка. В свою очередь, если АГ сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом, избыточной массой тела, то развитие ХСН может быть ускорено [5]. Наиболее частыми причинами формирования ХСН в экономически развитых странах мира являются ишемическая болезнь сердца и АГ [6]. В Российской Федерации, по результатам проведенных исследований, у 4/5 больных с сердечной недостаточностью ассоциация данного заболевания наблюдается с АГ; у 2/3 больных – с ИБС [7].

Предполагается, что значительную роль в прогрессировании ХСН играют провоспалительные цитокины. Они являются важным классом биологических локальных клеточных патофизиологических регуляторов, способствующих инициации и обострению развития ХСН, опосредуя характер и интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов за счет уровня апоптоза кардиомиоцитов [8–11].

Материалы и методы

Было обследовано 246 чел. с признаками ХСН, выявлявшимися на основании данных анамнеза и клинических симптомов. Пациенты были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (180 чел.) и больные с АГ без признаков МС (66 чел.). Количество мужчин составило 54,2 %, женщин – 45,8 %. Средний возраст пациентов – $57,2 \pm 1,69$ лет. Критерии включения в исследование: наличие АГ с МС и без МС, возраст от 41 до 65 лет, подписа-

ние пациентом информированного согласия. Группу контроля составили 60 относительно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН, клиническое состояние пациентов оценивалось с помощью шкалы Ю. Н. Беленкова и В. Ю. Мареева (ШОКС). К наиболее информативным показателям относили: одышку, слабость, плохую переносимость физической нагрузки, сердцебиение, отеки, что при одновременном сочетании симптомов позволяло определить тяжесть течения ХСН. Диагноз также верифицировался на основании клинико-инструментальных исследований. Инструментальная диагностика включала проведение эхокардиоскопического (ЭхоКС) исследования аппаратом Aloka 5500 (Япония), секторным датчиком в диапазоне частот 1,5–3,0 МГц. Реальное изображение структур сердца, получали в М-модальном и В-режиме сканирования из парастернального доступа подлинной оси. Исследование выполнялось в утренние часы, натощак, после предварительного 15-минутного отдыха в положении исследуемого на левом боку и спине.

По стандартной методике определяли следующие параметры: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) и ударный (УО) объем, минутный объем кровообращения (МОК), фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда (ММ) ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ.

Материалом для исследования послужили образцы периферической крови. Цельную кровь объемом 0,7–1 мл соединяли с буфером ТЕ 1 (10ММ

Трис-НСI, 1мМ ЭДТА, рН 7,6) до объема 1,5 мл в 1,5 мл пробирке Эппендорф, перемешивали. Клетки крови осаждали центрифугированием с помощью микроцентрифуги Eppendorf MiniSpin 8 000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант отделяли, осадочную часть суспензировали в буфере ТЕ 1 (2–3 цикла до удаления эритроцитов). Клетки, содержащиеся в осадке, суспензировали в 300 мкл буфера ТЕ 2 – 300 мл (20мМ Трис-НСI, 10мМЭДТА, рН 7,4), далее вносили протеиназу К (20%-ный раствор) и додецилсульфат натрия (25%-ный раствор). Условия гидролиза в термостате – 550 °С (2 ч) с последующим охлаждением до 20 °С. На следующем этапе вносили раствор NaCl (250 мкл 5,3 М), после встряхивания на вортексе центрифугировали 15 мин при 10 000 об/мин. Переносили супернатант в пробирки без осадка, добавляя равное количество холодного изопропанола. Для осаждения ДНК аккуратно переверачивали пробирки 5–6 раз, элиминировали верхнюю фракцию изопропанола. После добавления 70%-ного раствора этанола до объема 1,5 мл пробирки встряхивали на вортексе и центрифугировали при 12 000 об/мин (10 мин). Супернатант удаляли, не затрагивая осадок, ресуспензировали в Трис-НСI (300 мкл 0,1М), рН 8,5, с последующим выделением ДНК.

Анализ локусов осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы ООО «Цитокин» (СПб., Россия).

Для выявления ассоциативных связей и сравнительного анализа независимых выборок использован модифицированный χ^2 . Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (М), стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распределение частот встречаемости вариантов генотипа гена IL-1 β в позиции -511 у больных АГ на фоне МС и без МС соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, без гендерных особенностей ($p > 0,05$). АГ и ИБС как причина ХСН диагностировались у всех пациентов (табл. 1). В группе больных с АГ на фоне МС сахарный диабет II типа развивался с большей частотой у пациентов с генотипом С/С – 57,9 %, при этом частота генотипа С/С была статистически значимо выше генотипов С/Т и Т/Т (соответственно на 26,3 % и 47,4 %). Информация об отягощенном по ССЗ наследственном анамнезе была зарегистрирована у 51 % носителей генотипа С/С при АГ на фоне МС и 68,1 % без МС ($p > 0,05$). При анализе соотношения распределения генотипических вариантов гена IL-1 β было выявлено достоверное доминирование вариантов С/С и Т/Т у лиц при наследственном компоненте ССЗ ($p < 0,01$). В данной группе чаще регистрировались нарушения ритма по типу ФП, что может свидетельствовать о роли синтеза IL-1 β , кодируемой вариантом генотипа С/С, и являться компонентами комплекса инициации и неблагоприятного течения как АГ, так и в последующем ХСН (Там же).

При сопоставлении функционального класса ХСН у больных с АГ вне зависимости от наличия МС было выявлено достоверное различие: распределение вариантов генотипа IL-1 β в позиции -511 С/Т и прогностически неблагоприятные связи с вариантом С/С. Например, в группе пациентов с АГ на фоне МС частота варианта С/С преобладала у лиц с ХСН II ФК Б, по сравнению с меньшими ФК ($\chi^2 = 13$, $p < 0,01$). Аналогичная тенденция определялась в группе больных с АГ без МС ($\chi^2 = 13$, $p < 0,01$) (табл. 2).



Таблица 1

Table 1

Характеристика пациентов с АГ в зависимости от МС и полиморфного варианта T-511C гена IL-1 β

Characteristics of patients with AH \pm MS and a polymorphic locus of the T-511C gene IL-1 β

Показатель / Indicator	Больные АГ + МС (n = 180) / Patients with AH + MS (n = 180)			Больные АГ без МС (n = 66) / Patients with AH – MS (n = 66)		
	C/C 96 (53,3)	C/T 63 (35,0)	T/T 21 (11,7)	C/C 36 (54,5)	C/T 24 (36,4)	T/T 6 (9,1)
Мужчины абс. / Men, abs	53	32	11	22	16	10
Женщины, абс. / Women, abs	44	26	14	9	9	0
Статистическая достоверность гендерных различий / Statistical validity of gender difference	$\chi^2 = 0,68, p > 0,05$			$\chi^2 = 2,7, p > 0,05$		
Факторы ХСН: АГ + ИБС, абс. (%) / Factors of the CHF: AH + ischemic heart disease, abs. (%)	96 (53,3)	63 (35,0)	21 (11,7)	36 (54,5)	24 (36,4)	6 (9,1)
Сахарный диабет II тип, абс. (%) / Diabetes II, abs. (%)	33 (57,9)	18 (31,6)	6 (10,5)	–	–	–
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс. (%) / Family history of CVD, abs. (%)	56 (60,9)	16 (17,4)	20 (21,7)	30 (66,7)	10 (22,2)	5(11,1)
Без наследственного компонента по ССЗ, абс. (%) / Without family history of CVD, abs. (%)	40 (45,4)	47 (53,5)	1 (1,1)	6 (28,6)	14 (66,7)	1 (4,8)
Достоверность (наследственность по ССЗ) / Statistical validity (genetic inheritance)	$\chi^2 = 23,0 p < 0,01$			$\chi^2 = 12,2, p < 0,01$		

Т а б л и ц а 2

Table 2

Характеристика пациентов с АГ в зависимости от МС, функционального класса ХСН и полиморфного варианта Т-511С гена IL-1β

Characteristics of patients with AH (± MS), CHF and a polymorphic locus of the T-511C gene IL-1β

Показатель / Indicator	Больные АГ + МС (n = 180) / Patients with AH + MS (n = 180)			Больные АГ без МС (n = 66) / Patients with AH – MS (n = 66)		
	С/С n = 96	С/Т n = 63	Т/Т n = 21	С/С n = 36	С/Т n = 24	Т/Т n = 6
I ФК ХСН, абс. (%) / I FC abs. (%)	10 (28,6)	20 (57,1)	5 (14,3)	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
II А ФК ХСН, абс. (%) / II A FC, abs. (%)	20 (50,0)	13 (32,5)	7 (17,5)	9 (64,3)	4 (28,6)	1 (7,1)
II Б ФК ХСН, абс. (%) / II B FC, abs. (%)	66 (62,8)	30 (28,6)	9 (8,6)	24 (57,1)	14 (33,4)	4 (9,5)
Статистическая достоверность отличий распределения вариантов генотипов / Statistical validity	$\chi^2 = 13, p < 0,01$			$\chi^2 = 13,2 p < 0,05$		

При этом интерквартильный анализ изменения уровня IL-1β в сыворотке больных с МС показал, что 71 % па-

циентов с генотипом С/С имели максимальное повышение цитокина в группе (II–III квартили) – $\chi^2 = 51, p < 0,01$.

Т а б л и ц а 3

Table 3

Интерквартильный анализ сывороточных уровней IL-1β и полиморфных вариантов Т-511С гена IL-1β у больных с АГ

Interquartile range of serum levels of IL-1β and polymorphic variants of the T-511C gene of IL-1β in patients with AH

АГ + МС / AH + MS	I квартиль / I quartile (8,2–23,1) pg/ml, n = 45	II квартиль / II quartile (23,2–28,2) pg/ml, n = 45	III квартиль / III quartile (28,3–32,9) pg/ml, n = 45	IV квартиль / IV quartile (33–43) pg/ml, n = 45
СС/СТ/ТТ	13/27/5	15/24/6	30/5/10	38/2/5
СС/СТ/ТТ	28/51/11		68/7/15*	

Примечание: * – различия распределения статистически значимы по сравнению с I–II квартилями, $p < 0,01$ / Note: * – significant differences from the group (I–II quartiles), $p < 0,01$



По результатам анализа ЭхоКС-параметров выявлено, что КДР, КСР, РПЖ и показатели ФВ не различались в зависимости от того или иного генотипа полиморфизма T-511C гена IL-1 β , как в группе больных АГ на фоне МС, так и без признаков МС (табл. 4). Однако у пациентов в I и II группах установлено повышение РЛП у больных ХСН, являющихся носителями аллеля С полиморфного варианта гена IL-1 β . Кроме этого, выявлено соотно-

шение увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) преимущественно с комбинацией генотипа С/С (I – 158,7 \pm 11,6 г/м², p < 0,05; II – 143,4 \pm 11,9 г/м², p < 0,05) по сравнению с носителями аллеля Т в гомо- и гетерозиготном состоянии, что возможно в дальнейшем будет увеличивать риск развития ХСН у лиц с гомозиготным генотипом С/С в группе больных с АГ и предопределяет их переход в группу с МС.

Таблица 4

Table 4

ЭхоКС-параметры у пациентов с ХСН и полиморфные локусы T-511C гена IL-1 β (M \pm CO)

Indicator of Cardiac Echo in patients with CHF and polymorphic locus T-511C gene IL-1 β (M \pm SD)

Показатель / Indicator	Больные АГ на фоне МС / Sick AG on the background of MS (n = 180)			Больные АГ без МС / AG patients without MS (n = 66)		
	C/C n = 96	C/T n = 63	T/T n = 21	C/C n = 36	C/T n = 24	T/T n = 6
ИММЛЖ, г/м ² / LVMI, g/m ²	158,7 \pm 11,6* [^]	147,5 \pm 13,3	146,1 \pm 13,2	143,4 \pm 11,9* [^]	137,1 \pm 13,4	127,5 \pm 11,3
ФВ с сохранной функцией ЛЖ, % / EF with intact LV function, %	49,7 \pm 8,4* [^]	58,6 \pm 10,31	55,5 \pm 9,5	50,3 \pm 3,2*	60,6 \pm 8,8	54,2 \pm 3,4
ФВ со сниженной функцией ЛЖ, % / EF with reduced LV function, %	30,4 \pm 2,19* [^]	37,3 \pm 4,49	39,2 \pm 8,9	35,3 \pm 8,0	34,1 \pm 24,9	34,7 \pm 3,3

Примечание: * – достоверно по сравнению с генотипом C/T, ^ – по сравнению с генотипом T/T / Note: * – significantly compared to genotype C/T, ^ – compared to genotype T/T

Обсуждение и заключения

Растущий объем научных данных, описывающих роль семейства IL-1 при формировании ХСН, не дает однозначного ответа о месте IL-1 β в иммунопатогенезе при рассматриваемой патологии. Полученные данные о распределении частот встречаемости вариантов генотипа гена IL-1 β в позиции -511 у больных АГ (на фоне МС и без МС) не противоречат данным ряда эпидемиологических исследований

(Framingham Heart Study, New Zealand HF, ЭПОХА), в которых АГ отмечается как причинный фактор ХСН в 50–88 % случаев [3]. Выявленная в исследовании связь генотипических вариантов С/С и Т/Т с наследственным типом заболевания подчеркивает актуальность генетических исследований, в частности, в аспекте изучения данного полиморфного локуса. Генотипические и фенотипические характеристики IL-1 β у пациентов с АГ и ХСН - значимый компонент

как в общей, так и в индивидуальной схеме иммунопатогенеза заболеваний, определяя степень прогрессирования как опосредованно, через перепрограммирование функциональной активности провоспалительных членов семейства IL-1, в частности IL-1 β , так и имея потенциальную возможность изменять выраженность действия некоторых металлопротеиназ сосудистой стенки, что определяет процессы ремоделирования и соотносится с клинически значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Определены и фенотипические особенности соотносящиеся с вариантами распределения полиморфных локусов. Вариант гена IL-1 β в позиции -511-C/C – соотносится с повышением функционального класса ХСН, т. е. прогрессированием заболевания. При этом на основе физиологических характеристик данный вариант соотносится с низким цитокинпродуцирующим потенциалом, а при интерквартильном анализе фенотипически

соответствует максимальному повышению сывороточной концентрации данного цитокина в группе, что подчеркивает патогенетически неблагоприятные тенденции. Полученные данные о снижении ФВ на фоне повышения ИММЛЖ у больных АГ вне зависимости от МС с вариантом гена IL-1 β в позиции -511-C/C свидетельствуют о значительной роли данных участков в прогрессировании заболевания.

Таким образом, анализ распределения частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса T-511C показал, что вариант C/C соотносится с неблагоприятным течением АГ, повышением вероятности формирования комплекса АГ-МС-ХСН и его проградцентным развитием. Результаты показали, что типирование данного локуса может быть компонентом при стратификации групп и фактором высокого риска развития ХСН у больных АГ при МС на основе анализа системы IL-1.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Immune mechanisms in arterial hypertension / U. Wenzel [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. 2016. № 27 (3). P. 677–686. DOI: 10.1681/ASN.2015050562
2. **Oral E. A.** Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: the EMPA-REG OUTCOME trial and beyond // Drugs in Context. 2016. № 5:212299. DOI: 10.7573/dic.212299
3. **Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y.** The immunological basis of hypertension // American Journal of Hypertension. 2014. № 27 (11). P. 1327–1337. DOI: 10.1093/ajh/hpu142
4. **Oni-Orisan A., Lanfear D.** Pharmacogenomics in heart failure: where are we now and how can we reach clinical application // Cardiology in Review. 2014. № 22 (5). P. 193–198. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000028
5. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю. Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. 2011. № 6 (68). С. 333–338. URL: http://lib.ossn.ru/journals/RHFJ/2011/1510/?sphrase_id=3038
6. **Senthong V., Kirsop J. L., Tang W. H.** Clinical phenotyping of heart failure with biomarkers: current and future perspectives // Curr. Heart Fail Rep. 2017. № 14 (2). P. 106–116. DOI: 10.1007/s11897-017-0321-4
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. 2010. № 1 (57). С. 3–62. URL: http://medvuz.info/_ld/4/484_Recomend_SSHF_2.pdf
8. Role of inflammation in heart failure / L. F. Shirazi [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. 2017. № 19 (6). P. 27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3
9. **Aznabaeva L., Farkhutdinova L., Salikhova A.** Metabolic syndrome from a position of systemic inflammation // Int. J. Rheum. Dis. 2014. Vol. 17, suppl. 2. P. 17. URL: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1557658>



10. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure / A. Briasoulis [et al.] // Heart Fail. Rev. 2016. № 21 (2). P. 169–176. DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z
11. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme / I. S. Afonina [et al.] // Immunity. 2015. № 42. P. 991–1004. URL: https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/The%20role%20of%20cytokines%20and%20inflammation%20in%20the%20genesis%20of%20experimental%20pancreatitis_0.pdf

Поступила 23.05.2017; принята к публикации 04.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Шамонина Татьяна Николаевна, ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0225-3602>**, tatshamonina@mail.ru.

Радаева Ольга Александровна, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1383-2474>**, vtlbwbyf_79@mail.ru.

Новикова Людмила Владимировна, заведующая кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, профессор, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8279-7495>**, vnovicova@mail.ru

Вклад соавторов:

Т. Н. Шамонина: набор группы пациентов, забор материала для исследования, анализ результатов исследования и литературных данных, подготовка первоначального варианта текста статьи, компьютерная работа с текстом; О. А. Радаева: научное руководство, определение замысла, методологии исследования, сбор литературных данных на иностранных языках и их анализ, критический анализ и доработка текста; Л. В. Новикова: научное руководство, критический анализ исследования и статьи, доработка текста.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Wenzel U., Turner J. E., Krebs C., Kurts C., Harrison D. G., Ehmke H. Immune mechanisms in arterial hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016; 27(3):677–686. DOI: 10.1681/ASN.2015050562
2. Oral E. A. Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: The EMPA-REG OUTCOME trial and beyond. *Drugs in Context*. 2016; 5:212299. DOI: 10.7573/dic.212299
3. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y. The immunological basis of hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2014; 27(11):1327–1337. DOI: 10.1093/ajh/hpu142
4. Oni-Orisan A., Lanfear D. Pharmacogenomics in heart failure: Where are we now and how can we reach clinical application. *Cardiology in Review*. 2014; 22(5):193–198. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000028
5. Belenkov Yu. N., Mareev V. Y., Ageev F. T. The etiological reasons for the formation of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure*. 2011; 6(68):333–338. Available at: http://lib.ossn.ru/journals/RHFJ/2011/1510/?sphrase_id=3038 (In Russ.)
6. Senthong V., Kirsop J. L., Tang W. H. Clinical phenotyping of heart failure with biomarkers: current and future perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2017; 14(2):106–116. DOI: 10.1007/s11897-017-0321-4
7. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Revishvili A. Sh. [National guidelines GFCF and PRAS for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (III revision)]. *Serdechnaya Therapy*



nedostatochnost = Heart failure. 2010; 1(57):3–62. Available at: http://medvuz.info/_ld/4/484_Recommend_SSHF_2.pdf (In Russ.)

8. Shirazi L. F., Bissett J., Romeo F., Mehta J. L. Role of inflammation in heart failure. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017; 19(6):27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3

9. Aznabaeva L., Farkhutdinova L., Salikhova A. Metabolic syndrome from a position of systemic inflammation. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(s2):17. Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1557658>

10. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides E., Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(2):169–176. DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z

11. Afonina I. S., Miller C., Martin S. J., Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. *Immunity.* 2015; 42:991–1004. Available at: https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/The_%20role%20of%20cytokines%20and%20inflammation%20in%20the%20genesis%20of%20experimental%20pancreatitis_0.pdf

Submitted 23.05.2017; revised 04.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Tatyana N. Shamonina, Assistant of Chair of Immunology, Microbiology and Virology, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0225-3602>**, tatshamonina@mail.ru.

Olga A. Radaeva, Associate Professor of Chair of Immunology, Microbiology and Virology, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1383-2474>**, vtlbwbyf_79@mail.ru.

Lyudmila V. Novikova, Head of Chair of Immunology, Microbiology and Virology, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), Professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8279-7495>**, vnovicova@mail.ru.

Contribution of co-authors:

T. Shamonina reviewed relevant medical literature, analyzed data and wrote the draft; O. Radaeva managed the research project, developed the concept and methods of research, reviewed relevant medical literature, analyzed data and revised the final article; L. Novikova managed the research project, critically reviewed the draft and edited the final article.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.